

主 論 文 要 旨

報 告 番 号	甲 ㊦ 第	号	氏 名	三 戸 一 晃
<p>主 論 文 題 名</p> <p>The nicotinic acetylcholine receptor $\alpha 7$ subunit is an essential negative regulator of bone mass (ニコチン性アセチルコリンレセプター$\alpha 7$サブユニットは、骨量の負の制御に必須な因子である)</p>				
<p>(内 容 の 要 旨)</p> <p>$\alpha 7$ニコチン性アセチルコリンレセプター ($\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor: $\alpha 7$nAChR) は、主に脳や心臓に発現し、副交感神経系による機能調節に関連していることが報告されているが、骨代謝との関連に関する報告は乏しい。そこで、副交感神経による$\alpha 7$nAChRを介した骨調節機構の解明を試みた。まず$\alpha 7$nAChRノックアウト ($\alpha 7$nAChR Knock Out: $\alpha 7$nAChR KO) マウスの骨表現型が野生型マウスに比べ有意な骨密度の増加と破骨細胞数の減少を示すことを見出した。しかし、<i>in vitro</i>にて$\alpha 7$nAChRのリガンドであるアセチルコリンやニコチンを野生型、$\alpha 7$nAChR KOマウス由来の破骨細胞分化系に添加しても、破骨細胞分化には影響がなかったことから、$\alpha 7$nAChRは間接的に破骨細胞形成を正に制御することが示唆された。そこで、血清osteoprotegrin (OPG), RANKLをELISA法にて検討したところ、$\alpha 7$nAChR KOは野生型に比べ有意にOPG/RANKL比が高値を示すことが明らかとなった。また、$\alpha 7$nAChR・OPGダブルノックアウト (DKO) マウスでは、$\alpha 7$nAChR KOにおける骨の表現型である骨量増加と破骨細胞数減少が改善したことから、$\alpha 7$nAChR KOの表現型はOPG高値に基づくものであることが明らかになった。さらに、野生型マウスに対し副交感神経切除を行ったところ、$\alpha 7$nAChR KOと同様に血清OPG/RANKL比の増加を示し、ニコチンを投与すると逆に血清OPG/RANKL比は減少した。脳組織をはじめ$\alpha 7$nAChRが豊富に発現している臓器がOPG/RANKLの制御を行っていることを確認するため、野生型、$\alpha 7$nAChR KOマウス間で骨髄移植を行った結果、仮定に反し骨髄がその制御を行っていることが明らかとなった。さらにFACSにて$\alpha 7$nAChR KOマウス由来のMac1陽性マクロファージにおいてTNFαが野生型に比べ高値であることがわかり、TNFαは骨芽細胞様細胞であるMC3T3細胞を強く刺激しOPG産生を促すことが<i>in vitro</i>にて示された。また、$\alpha 7$nAChR KO・TNFαDKOマウスでは、$\alpha 7$nAChR KOの骨表現型が改善されていること、<i>in vivo</i>においてTNFα阻害剤であるエタネルセプトを投与すると$\alpha 7$nAChR KOマウスの血清OPG/RANKL比が野生型と同レベルに低下するとの結果を得た。</p> <p>これらの結果から、$\alpha 7$nAChRは、副交感神経系を介しマクロファージからのTNFαを抑制し、骨芽細胞でのOPG, RANKLを制御することで破骨細胞の活性を正に制御し骨量低下に導く調節系に関わること、また、ニコチンはこの系を活性化することが示された。今回の解析により、副交感神経系による骨恒常性制御のメカニズムと、喫煙による作用物質であるニコチンが骨に及ぼす作用機序を新たに明らかにすることができた。</p>				